

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES ELEMENTS CLINIQUES,
PHYSIOLOGIQUES ET IMMUNOLOGIQUES
DANS LE DIAGNOSTIC DES POLLINOSES**

**T H E S E
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

le 20 Décembre 1974

par

MARIO MARCÉ

Président de thèse : M. le Professeur LEVI-VALENSI
Juges : M. le Professeur HARICHAUX
: M. le Professeur MESSERSCHMITT
: M. le Professeur DURON

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES ELEMENTS CLINIQUES
PHYSIOLOGIQUES ET IMMUNOLOGIQUES
DANS LE DIAGNOSTIC DES POLLINOSES**

**T H E S E
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

le 20 Décembre 1974

par

MARIO MARCÉ

Président de thèse : M. le Professeur LEVI-VALENSI
Juges : M. le Professeur HARICHAUX
: M. le Professeur MESSERSCHMITT
: M. le Professeur DURON

A MA FEMME

A MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDE DANS LA REALISATION DE CE TRAVAIL

A MADAME LE DOCTEUR FAILLE

CHEF DE TRAVAUX AU LABORATOIRE D'HEMATOLOGIE

Avec beaucoup de gentillesse vous avez réalisé
la partie technique de ce travail

Qu'il nous soit permis de vous en remercier tr
sincèrement.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551517_0010

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE Professeur LEVI VALENSI
Professeur sans chaire de Pneumo-Phtisiologie

J'admire l'étendue de vos connaissances
et la marche de votre jugement.

Vous m'avez fait le grand honneur
de me confier ce sujet de travail
et d'accepter de présider le jury.

Je vous prie de bien vouloir trouver
ici l'expression de ma gratitude.

NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur HARICHAUX
Professeur titulaire de la chaire de Physiologie
Biologiste des Hôpitaux, Chef de Service
Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

Il nous a été donné d'apprécier au cours de
études, la clarté et la valeur de votre enseignement
tant en Physiologie qu'en Pharmacologie.

Votre présence parmi nos juges est un grand
honneur dont nous vous remercions.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur MESSERSCHMITT
Professeur sans chaire d'Hématologie
Biologiste des Hôpitaux

Vous m'avez aidé à l'élaboration de ce travail
qui sans vous n'aurait pu être réalisé.

Veillez trouver ici le témoignage de notre
reconnaissance et de nos sentiments respectueux.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur DURON
Maître de Conférences, Agrégé de Physiologie
Biologiste des Hôpitaux

C'est avec cordialité que vous avez accepté
de sieger dans mon jury de thèse.

Je vous prie de croire à ma très
sincère gratitude.

INTRODUCTION : OBJET ET PLAN D'ETUDE

I) OBJET DE LA THESE

II) PLAN D'ETUDE

- PREMIERE PARTIE : RAPPEL SUR LES CONCEPTIONS CLINIQUES,
PHYSIOLOGIQUE ET IMMUNOLOGIQUES
- DEUXIEME PARTIE : METHODES ET TECHNIQUES
- TROISIEME PARTIE : RESULTATS
- QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION

CONCLUSION

INTRODUCTION : OBJET ET PLAN D'ETUDE

I) OBJET DE LA THESE

Les pollens constituent une cause secondaire d'allergie respiratoire : secondaire par la fréquence modeste de leur intervention, secondaire par la béginité relative des accidents dans un premier temps; mais d'un grand intérêt par ses caractères cliniques, par sa netteté dans les réponses aux tests, ils représentent le prototype même de l'accident du aux pneumallergènes (53).

Bien que typique, le diagnostic n'est cependant pas toujours très facile. Les tests cutanés sont souvent insuffisants et on doit faire appel alors à des examens très longs comme les tests de provocation par voie respiratoire.

Aussi les progrès de l'immunologie et en particulier du test de transformation lymphoblastique vont-ils constituer des éléments nouveaux intéressants sur le plan pratique.

C'est la place respective des éléments cliniques, physiologiques du test de transformation lymphoblastique que nous avons voulu envisager.

Déjà depuis longtemps de multiples corrélations ont été faites entre le T.T.L. et les phénomènes allergiques, mais ce n'est que dans les allergies du type III et IV de la classification de GELL et COOMBS (19) : allergie microbienne, allergie médicamenteuse.

Par contre, peu d'études ont été faites sur les allergies réaginniques du type I de la classification de GELL et COOMBS. et il semblait classique de dire que ce test n'avait que peu d'intérêt (32).

En continuation de la thèse de VANDENBROUCKE (54) nous avons pratiqué des T.T.L de façon aussi systématique que les enquêtes cliniques, cutanées et respiratoires dans le cadre de la consultation des maladies de l'appareil respiratoire, en liaison avec le laboratoire d'hématologie.

Nous avons voulu connaître la valeur et la sensibilité des différents tests pratiqués pour essayer de dégager les éléments essentiels au diagnostic des allergies polliniques.

II) PLAN D'ETUDE

- PREMIERE PARTIE : RAPPEL SUR LES CONCEPTIONS CLINIQUES, PHYSIOLOGIQUES ET IMMUNOLOGIQUES

- A) Historique, généralités
- B) La pollinose, maladie allergique
- C) Rappel des moyens diagnostiques
 - a) moyens cliniques
 - b) " physiologiques
 - c) " immunologiques

- DEUXIEME PARTIE : METHODES ET TECHNIQUES

- A) Méthodologie : sélection des malades et des témoins
- B) Techniques utilisées
 - a) Test cutané
 - b) Test de provocation par voie respiratoire
 - c) Test de transformation lymphoblastique

- TROISIEME PARTIE : RESULTATS ET INTERPRETATION

- A) Valeur et Interprétation de la clinique
- B) Valeur et Interprétation des tests
 - I) Chez les 33 malades polliniques
 - II) chez les 10 témoins allergiques
 - III) chez les témoins sains.

- DISCUSSION

HISTORIQUE

A) GENERALITES

L'existence du pollen, et par la même de la reproduction des végétaux, fût entrevue dès la plus haute antiquité par les Assyriens qui dix siècles avant J.C comme le montre un bas relief, secouaient au dessus des palmiers femelles, pour les féconder, des branches de palmiers mâles.

Ce n'est qu'au début du XIXe siècle que quelques médecins décrivent une maladie associant un coryza, une conjonctivite, souvent de la toux ou de la dyspnée, qui apparaissait au printemps et semblait en rapport avec l'éclosion post-hivernale du monde végétal.

Ainsi commence l'étude du pollen et de son retentissement dans la pathologie humaine, avec l'anglais BOSTOCK qui l'étudie en 1819 sur lui-même, puis MAC CULOCK en 1828 tandis qu'en 1831 ELLIOTSON précise le rôle étiologique du pollen et que KIRKMAN découvre l'origine du mal dont il était affligé en prisant différents pollens.

COPLAND signale que cette affection était une "aristocratic disease". Il semble en réalité que cette maladie relativement limitée en Europe, n'intéressait de ce fait que les couches sociales les plus élevées. De même actuellement, elle ne préoccupe que cette "aristocratie des peuples" que paraissent être les pays les plus évolués économiquement.

Mais en cette seconde moitié du XIXe siècle, c'est à BLACKIE (1) que revient le privilège d'avoir coordonné des connaissances éparses et d'avoir considérablement enrichi l'étude du rhume des foins. En 1877 un Anglais, qui souffrait lui aussi d'un coryza saisonnier, reprend les travaux de ses prédécesseurs. Il précise les symptômes de cette affection, affirme

le rôle des pollens, constate la diversité de leurs formes et ouvre l'ère de l'aéropalynologie en exposant des lames et des tubes de verre recouverts d'un film gluant, comptant ensuite les pollens piégés. Il décrit enfin un moyen pour effectuer le diagnostic, en signalant les réactions cutanées causées par les pollens : vésiculations par frottement, réaction positive à la scarification.

Ce n'est qu'au début du XXe siècle qu'une synthèse peut être envisagée, faisant alors entrer les maladies du pollen dans le cadre des maladies allergiques dont le terme vient d'être proposé par VON PIRQUET (1906).

Lorsque les premiers phénomènes d'anaphylaxie chez l'animal furent connus, des cliniciens les rapprochèrent du rhume des foins. LANGLOIS (1906) en France, WOLFF-EISNER et WERHARDT en Allemagne, énoncèrent la théorie anaphylactique de cette maladie due aux pollens. Mais la démonstration de cette conception ne devint une réalité qu'en 1911 avec les auteurs Américains et en 1914 avec le Français WIDAL.

B) LA POLLINOSE, MALADIE ALLERGIQUE

Les phénomènes allergiques dont fait partie la sensibilisation aux pollens sont d'ordre immunologique. Pour un organisme humain, on peut distinguer avec PASTEUR-VALLERY-RADOT (38) trois modes de réaction à une sensibilisation :

- le choc anaphylactique
- l'allergie humorale
- l'allergie tissulaire

Nous ne reviendrons pas sur le choc anaphylactique. Il peut d'ailleurs être rattaché à l'allergie humorale, que nous allons envisager d'abord.

1) L'allergie humorale

L'allergie humorale dont fait partie l'allergie pollinique se caractérise par la présence d'anticorps circulants, libres dans l'économie. Ceux-ci peuvent être mis en évidence par l'existence du conflit antigènes-anticorps circulants, comme l'attestent les tests cutanés, la réaction de PRAUSNITZ-KUSTNER et leur positivité précoce (20 minutes). Mais elle est également caractérisée par l'apparition rapide au contact de la substance allergisante des symptômes cliniques (coryza ou éternuement dans la pollinose) qui sont généralement de courte durée et cèdent rapidement dès l'apparition du facteur qui les déclenche.

2) L'allergie tissulaire

Il n'en est pas de même de l'allergie tissulaire, pour laquelle LANDSTEINER et CHASE ont mis en évidence l'existence d'anticorps viraux et uniquement cellulaires ; il n'est pas possible ici d'observer le conflit antigènes-anticorps au niveau des humeurs ; ceci paraît bien démontré par l'épidermo-réaction d'apparition différée (24 à 48 heures), par la négativité de l'épreuve de transfert passif des antigènes de PRAUSNITZ-KUSTNER et par l'absence de résultat des médications anti-histaminiques.

En réalité, la différence qui existe entre allergie tissulaire et humorale est plus une différence de degré que de nature.

Dans l'allergie tissulaire, la plupart des anticorps sont fixés ; tandis que dans l'allergie humorale les anticorps sont circulants.

Ceci semble pouvoir expliquer la notion d'"organe choc" au niveau des voies aériennes supérieures dans la pollinose.

Bien que la pollinose fasse partie intégrante de l'allergie humorale elle est d'ailleurs souvent prise comme modèle, il existe vraisemblablement une minorité d'anticorps fixés dans tous les tissus et parmi eux, dans

au niveau de l'"organe choc". Les voies aériennes supérieures jouent donc un "organe choc" pour cette raison mais aussi parce qu'il y a le contact le premier avec la substance antigénique, parce que c'est là que se sont faits les contacts précédents, enfin parce que c'est à ce niveau que se placent les manifestations cliniques.

GELL et COOMBS, plus récemment ont classé les phénomènes allergiques en types : type I, type II, type III, type IV.

- REACTION DE TYPE I :

Ce type de réaction est provoqué par les allergènes réagissant spécifiquement à l'égard de certaines cellules (leucocytes basophiles, mastocytes et autres cellules peut être) sensibilisées ou rendues hypersensibles allergiques par des anticorps cytophiles et stimulant ceux-ci à libérer des substances pharmacologiquement actives. Ces propriétés cytophiles sont propres aux anticorps réagins. L'allergène, réagissant à l'égard des anticorps par un phénomène de déclenchement sur la membrane, provoque, selon un certain mécanisme la sortie de granules cytoplasmiques qui quittent la cellule et qui libèrent dans les tissus, de l'histamine ou d'autres médiateurs chimiques. Les signes cliniques de ce genre de réactions, prurit, œdème (comparable à celui du rhume de foin), spasme bronchique (comme dans l'asthme) et chute de tension (telle qu'on l'observe en cas de choc) résultent de l'action directe de ces substances pharmacologiquement actives sur la perméabilité vasculaire et sur la musculature lisse.

- REACTION DE TYPE II :

Cette réaction est déclenchée par des anticorps qui réagissent à l'égard d'un composant antigénique, soit d'une membrane cellulaire, soit d'une membrane basale, ou d'un antigène (produit bactérien), soit d'un médicament, ayant été au contact étroit de la membrane. Le phénomène est habituellement (quoique ce ne soit pas toujours le cas),

au niveau de l'"organe choc". Les voies aériennes supérieures seraient donc un "organe choc" pour cette raison mais aussi parce qu'il est en contact le premier avec la substance antigénique, parce que c'est également là que se sont faits les contacts précédents, enfin parce que c'est à ce niveau que se placent les manifestations cliniques.

GELL et COOMBS, plus récemment ont classé les phénomènes allergiques en types : type I, type II, type III, type IV.

- REACTION DE TYPE I :

Ce type de réaction est provoqué par les allergènes réagissant spécifiquement à l'égard de certaines cellules (leucocytes basophiles, mastocytes et autres cellules peut être) sensibilisées ou rendues passivement allergiques par des anticorps cytophiles et stimulant ceux-ci à libérer des substances pharmacologiquement actives. Ces propriétés cytophiles sont propres aux anticorps réaginisants. L'allergène, réagissant à l'égard des anticorps par un phénomène de déclenchement sur la membrane, provoque, selon un certain mécanisme la sortie de granules cytoplasmiques qui quittent la cellule et qui libèrent dans les tissus, de l'histamine ou d'autres médiateurs chimiques. Les signes cliniques de ce genre de réactions, prurit, œdème (comparable à celui du rhume de foin), spasme bronchique (comme dans l'asthme) et chute de tension (telle qu'on l'observe en cas de choc) résultent de l'action directe de ces substances pharmacologiquement actives sur la perméabilité vasculaire et sur la musculature lisse.

- REACTION DE TYPE II :

Cette réaction est déclenchée par des anticorps qui réagissent à l'égard d'un composant antigénique, soit d'une membrane cellulaire, soit d'une membrane basale, ou d'un antigène (produit bactérien), voire d'un médicament, ayant été au contact étroit de la membrane. Le complément est habituellement (quoique ce ne soit pas toujours le cas), nécessaire

pour que cette interaction aboutisse à des lésions cellulaires, puis tissulaires.

Parmi les exemples les plus fréquents de ce type de réaction, on peut citer la maladie hémolytique du nouveau né, les réactions consécutives à une erreur de transfusion, les glomérulo-néphrites par auto-anticorps ainsi que le syndrome expérimental produit par des antisérums néphrotoxiques et les réactions cytotoxiques que l'on observe dans les autres maladies auto-allergiques. On peut noter également des anémies hémolytiques à la suite d'une réaction entre anti-corps et médicaments (p.ex. pénicilline, para-aminosalicylate, quinidine) et de la formation d'un complexe avec les hématies.

- REACTION DE TYPE III :

La réaction se déroule selon le schéma suivant. Des anticorps réagissent avec des antigènes et forment des complexes qui, d'emblée, ou après intervention du complément, se localisent dans les parois des vaisseaux et dans les glomérules rénaux. Les réactions inflammatoires en ces deux endroits sont particulièrement sérieuses. Dans le cas du phénomène d'Arthus localisé, l'antigène injecté dans les tissus réagit, à forte concentration, avec l'anticorps circulant dans les parois vasculaires. Cette réaction peut être aussi généralisée.

En clinique, un phénomène d'Arthus ou une maladie sérique classique sont des accidents rares aujourd'hui, car on administre plus de sérum étranger à fortes doses. On suppose, en revanche, que le syndrome dit du complexe toxique (ou du complexe immun) est à l'origine de la glomérulo-néphrite, du lupus érythémateux disséminé, de la fièvre quarte et de la glomérulo-néphrite aiguë streptococcique (quoique cette dernière puisse être aussi du type II).

- REACTION DE TYPE IV :

C'est la réaction qui est à la base de l'hypersensibilité différée, appelée ainsi parce qu'elle demande 24 à 48 heures pour apparaître pleinement après que l'antigène ait été injecté par voie intra-cutanée. Les anticorps sériques ne sont pas impliqués dans le déclenchement de cette réaction.

On suppose que le phénomène initial consiste en une interaction de l'antigène, habituellement localisé, et de lymphocytes possédant des récepteurs spécifiques à type d'anticorps, fixés à la membrane.

Cliniquement, les réactions de type IV sont à la base d'un bon nombre de maladies infectieuses et auto-allergiques. Aussi l'eczéma de contact en serait-il un exemple pour ainsi dire parfait. Cette réaction jouerait également un rôle important dans le rejet des homogreffes.

C) RAPPEL DES MOYENS DIAGNOSTIQUES

a) moyens cliniques

Les éléments cliniques du diagnostic font appel d'une part, aux symptômes mais d'autre part, surtout à l'évolution.

1) Les symptômes

La pollinose se traduit par trois grands symptômes habituels de l'allergie respiratoire :

a) le coryza spasmodique avec sa triade symptomatique d'équivalents respiratoires, salves d'éternuements, rhinorrhée aqueuse, prurit nasal et oculaire. C'est lui qui domine habituellement toute la scène (8). Le pollinique en crise est alors fort gêné dans ses activités. Un point sémiologique important comme le souligne R. TOURAINE (52) est que presque toujours les manifestations oculaires accompagnent le coryza : yeux rouges un peu larmoyants pendant la saison si bien que l'on peut admettre pour TOURAINE comme une règle rarement démentie qu'un coryza spasmodique verno-estival sans atteinte oculaire n'est pas d'origine pollinique. Pour CHARPIN (9) la réciproque est vraie également. Pour KRESSMANN (31) le prurit oculaire n'existe que dans un tiers des cas.

La fièvre au cours des accès n'est pas fréquente ; il s'agit habituellement d'une température sub-fébrile n'atteignant pas 38°. C'est elle ou seulement l'impression de fièvre qui a fait donner par les anglo-saxons le nom de " Hay Fever" à cette affection. Ce malade rhinorrhéique, les yeux rouges et larmoyants, asthénique et courbattu, se plaignait d'une sensation de malaise général, s'il ne vient pas plus souvent trouver d'emblée son médecin, c'est parce qu'il rattache bien ses signes à un banal rhume

et que cerhume n'amène d'habitude pas les patients chez leur praticien.

b) la crise d'asthme paroxystique

La dyspnée peut aller de la simple exagération de la sensation de gêne pharyngée jusqu'à la véritable crise d'asthme. Cet asthme inconstant survient généralement quinze jours à trois semaines après le début de la saison pollinique, diurne ou nocturne ; ce classique syndrome ventilatoire obstructif et transitoire avec sa dyspnée expiratoire sans polypnée, son impression de thorax bloqué en inspiration, ses sifflements expiratoires, est rarement menaçant et ne surinfecte qu'occasionnellement et seulement en fin de saison (13).

Il est à remarquer avec CHARPIN (10) que la fréquence des crises d'asthme est fonction du pollen incriminé puisqu'il en dénombre 25% par le platane, 45% par les graminées, 69% par les pariétaires et 100% par les composées.

c) La trachéite spasmodique est une forme d'asthme où les lésions prédominent au larynx ou à la trachée ou aux grosses bronches. Ce sont là les régions les plus sensibles de l'appareil respiratoire d'où toux majeure toux déchirante qui peut être pénible amenant des vomissements, des lipothymies quand elle est prolongée, perte d'urines chez la femme quelquefois.

Par contre, à ce niveau l'oedème bronchique ne peut être obstructif il n'y a donc pas de dyspnée sibilante à moins que l'arbre respiratoire ne soit touché dans ses ramifications distales.

La trachéite spasmodique est précédée le plus souvent de chatouillements laryngés et parfois de brûlures rétro-sternales.

A côté de ces manifestations respiratoires typiques de pollinose on a pu décrire comme l'a fait BERMAN (1) des manifestations vulvo-vagiales chez la petite fille par transport de grains de pollen à l'aide des mains vers la vulve ; mais ce sont là, des manifestations rares et mineures.

2) L'évolution

L'évolution de la pollinose est dominée par la notion de répétition des crises, au printemps pour les graminées, à la fin de l'été pour les composées. Ce signe capital permettra le plus souvent de faire le diagnostic de pollinose.

Il n'est que rarement en défaut, mais il faut bien entendu connaître les associations à la poussière de maison qui ne donneront alors qu'un renforcement saisonnier sur un fond d'asthme per-annuel. Il faut connaître aussi le faux coryza saisonnier dû à d'autres pneumallergènes (poussières mises en mouvement par le début du chauffage à l'automne par exemple) ; mais il faut ne pas méconnaître non plus le coryza saisonnier non pollinique dû certainement aux moisissures. Enfin, persistance d'un coryza saisonnier par pollen desséché (tilleul chez les Infirmières).

La pollinose est calmée par la claustration à domicile, ou encore la pluie, dans les contrées littorales calmées par une promenade en mer.

Par contre, les signes exacerbés par le vent, par les promenades à la campagne, un trajet en train ou en voiture les vitres ouvertes.

L'évolution est très variable, le plus souvent les accès se répètent chaque saison avec une intensité variable.

Les accès peuvent rester identiques et s'atténuent généralement entre 50 et 60 ans.

Mais 2 complications guettent le malade : la chronicité et l'infection qui vont souvent de pair.

Cette chronicité survient chez un malade porteur d'un rhume des foins remontant parfois à plusieurs décades. Il voit son coryza saisonnier se transformer en coryza perannuel, sa dyspnée devenir permanente ; les épisodes de bronchite estivale apparus depuis quelques années se soudent aux

bronchites hivernales. La maladie s'étend en durée, déborde la saison, s'étend dans le domaine respiratoire, se complète, s'aggrave insensiblement, et ceci parfois malgré une démenaibilisation bien conduite.

La banale pollinose devient un asthme chronique. Cette évolution se voit surtout aux U.S.A avec les ambrosia (ragweed). Cette pollinose de septembre-octobre entraîne sans doute plus facilement une surinfection hivernale.

Les autres complications sont d'abord celles de l'asthme. Mais il faut bien savoir que le plus allergique des asthmes - l'asthme pollinique - semble être celui qui entraîne le moins de complications infectieuses pulmonaires.

Mais exceptionnelles sont les autres complications pulmonaires, comme le syndrome de LOEFFLER, rapporté par EGEL, sur une allergie aux pollens de trèfle. Exceptionnelles encore, les complications du domaine cardiaque comme la tachycardie saisonnière aux pollens, notée par BROUSTET et CABANIEU. Exceptionnelles enfin, les atteintes de la sphère rénale comme le syndrome néphrotique par pollinose décrit par HARDWICKE en 1959. Plus fréquentes seraient les complications cutanées comme l'œdème de QUINCKE ou l'urticaire.

Plus fréquentes sont les complications de la sphère O.R.L comme les rhinites et les sinusites ou encore les troubles de l'audition.

Toutes ces complications restent peu fréquentes et ne doivent pas assombrir le tableau du rhume des foins très gênant certes, mais le plus généralement bénin.

b) moyens physiologiques

I) TESTS CUTANES

a) Cuti-réaction

En 1873, BLACELAY en fut le précurseur : le principe est de présenter l'antigène au niveau du derme après effraction de l'épiderme.

Les tests doivent être pratiqués soit sur la face antérieure de l'avant bras, soit sur le bras soit sur le dos.

La lecture se fait dans les 10 minutes qui suivent.

b) L'intra-dermo-réaction

On injecte en intra dermique une solution diluée contenant l'extrait pollinique : l'injection se fait soit au niveau de la face antero-externe du bras, soit à la partie supérieure du dos.

La lecture se fait 20 minutes plus tard.

c) L'épicutané-réaction

En 1957, PAUTHIZEL et son Ecole (40) ont proposé cette méthode dans le but d'éviter trois écueils :

- l'irrégularité des résultats de la cuti
- le risque d'accident clinique par intra-dermo-réaction si la dose est trop forte
- le risque de se trouver en dessous du seuil si la dose est trop faible.

La technique consiste à pratiquer un quadrillage de scarification très superficielles 10 dans un sens, 10 dans l'autre donnant un carré de 1 cm et demi de côté.

II) TEST DE PROVOCATION PAR VOIE RESPIRATOIRE

Ce test consiste à faire inhaler des doses croissantes d'un aérosol de l'allergène en cause pour rechercher le retentissement sur la capacité

vitale mais surtout sur le V.E.M.S (volume expiratoire maximum seconde).

C'est COLLEDAHL (12) qui utilise le premier en 1952 ces "tests de provocation par inhalation" en mesurant les variations de la capacité vitale après inhalation d'allergènes.

Mais c'est à TIFFENEAU (51) en 1957 que revient le mérite d'avoir étudié de façon plus précise la sensibilité bronchique en mesurant chez les allergiques la chute du V.E.M.S après inhalation d'une solution d'allergène. En effectuant parallèlement des mesures du V.E.M.S après inhalation d'acétylcholine, TIFFENEAU définit un degré d'allergie pulmonaire représenté par le rapport DL₅₀/DL₅₀. Ces travaux ont été repris par SADOUL (46), PETITJEAN et PHAM (41) et WOLFROMM (55).

Depuis cette mesure du V.E.M.S après inhalation d'allergènes, comparée ou non à la sensibilité bronchique sous acétylcholine, est utilisée en pratique allergologique courante et représente pour la majorité des auteurs, l'examen de référence.

Ceux-ci s'accordent généralement pour constater un nombre beaucoup moins important de réactions positives avec les aérosols qu'avec les tests cutanés, les tests par aérosols étant considérés comme positifs s'ils provoquent une chute d'au moins 10% du V.E.M.S.

Pour TEN CATE (50) en 1954, quand les tests cutanés sont positifs, les V.E.M.S peuvent être négatifs ; mais quand les tests cutanés sont négatifs, les V.E.M.S ne sont jamais positifs.

Seul TIFFENEAU pense que l'allergie pulmonaire est plus fréquente que l'allergie cutanée, mais ceci tient à la dose importante de 6000 microgrammes qu'il utilise pour ses aérosols ; ceux-ci provoquent à une telle dose une réaction bronchique due à un phénomène irritatif.

CITRON (18), MAIER (34) et DEBELIC (14) plus récemment en 1972, ont montré l'intérêt considérable des épreuves ventilatoires par opposition à l'

valeur diagnostique très médiocre des tests cutanés.

c) moyens immunologiques

I) TEST DE SHELLEY

Il étudie la disparition des granulations des polynucléaires basophiles des lapins, en présence d'un conflit antigène-anticorps. Le test est considéré comme positif lorsqu'il existe une différence de 30% de basophiles de granulés entre le témoin et la réaction.

II) LE TEST DE TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE

Le petit lymphocyte longtemps considéré comme une cellule mûre, sénescence, est au contraire une cellule capable de mitose et de transformation.

C'est en 1955 qu'OSGOOD et KRIPPAEHN (37) découvrent par hasard cette propriété du petit lymphocyte alors qu'ils tentaient de le cultiver en utilisant la phytohémagglutinine pour éliminer les hématies de leur milieu.

Le rôle de cette substance, extraite d'un haricot rouge (*Phaseolus Vulgaris*) a été étudié la même année par RIGAS et OSGOOD (44).

HUNGERFORD (27) en 1959 montre qu'elle provoque une transformation de 70% à 90% des lymphocytes de tous les individus normaux.

Un certain nombre de substances sont capables de provoquer cette transformation, les unes non spécifiques comme la phytohémagglutinine, le sérum antilymphocytaire (BROCHIER (6)) ou la streptolysine S, les autres spécifiques, ce sont les antigènes qui n'agissent que sur les lymphocytes préalablement sensibilisés.

L'étude de cette transformation in vitro, ou test de transformation lymphoblastique (T.T.L) a déjà fait l'objet de nombreux travaux.

En 1970, HIRSCHORN (25) utilise la pénicilline comme stimulus et trouve la première application pratique du T.T.L dans le diagnostic des allergies médicamenteuses.

Ces travaux ont été repris en 1967 par SARKANY (47) et HALPERN (22) qui montrent que le T.T.L est particulièrement fidèle et sensible quelque soit le type d'immunisation.

Le T.T.L a également été étudié dans le diagnostic de l'allergie microbienne (HALPERN : 23 ; KY : 22), de l'allergie de contact (KINGERY : 28) et trouve une place de choix parmi les examens complémentaires utilisés.

Les travaux qui ont été faits dans le cadre de l'allergie respiratoire ont comparé la valeur des tests cutanés à celle du T.T.L.

Certains auteurs comme MF. BUSY-DERYNCK (7) ou KY (32) trouvent qu'il n'y a pas ou peu d'application pratique, dans ce cadre, tandis que FAILLE (18) et HOERNI (26) ne nient pas sa valeur, qu'ils présentent pour l'une, une sélectivité légèrement supérieure aux tests cutanés et pour l'autre une bonne corrélation.

Mais jamais à notre connaissance, il n'avait été fait de corrélation entre le test cutané, test de provocation par voie respiratoire et T.T.L.

DEUXIEME PARTIE : METHODES ET TECHNIQUES

A) Méthodologie : mode de sélection des malades, des témoins et méthodes statistiques.

a) Mode de sélection des malades

Nous avons choisi un échantillon de 43 malades d'âge moyen, 31,9 ans, les extrêmes étant 10 et 63 ans composé de 75% de citadins et de 25% de ruraux ; 33 sont des allergiques aux pollens d'une manière certaine, 10 sont des allergiques à d'autres pneumallergènes (en particulier à la poussière de maison).

Ces malades qui ont été suivis par le service de consultation des maladies de l'Appareil Respiratoire du Professeur LEVI-VALENSI sont venus consulter en ce qui concerne 41 d'entre-eux pour un asthme paroxystique intermittent. 28 présentaient en outre un coryza spasmodique, un coryza et une trachéite, 3 une trachéite. Les 2 malades ne souffrant pas de crises d'asthme se plaignaient d'une trachéite spasmodique isolée.

Parmi ces 43 malades donc, 33 sont des allergiques aux pollens d'une façon certaine, puisqu'ils ont été désensibilisés avec succès (disparition des symptômes ou très nette amélioration). Nous avons un recul de 2 ans et plus.

Les 10 autres malades sont des patients chez lesquels nous avons suspecté une allergie pollinique et de ce fait nous avons réalisé un ensemble d'exams visant à affirmer cette allergie ; mais en fait, ces sujets présentaient bien une allergie, mais non pollinique. le plus souvent à la poussière de maison. Nous les avons pris en considération pour en faire un premier groupe de témoins : de témoins allergiques.

b) Mode de sélection des témoins

Nous avons étudié un échantillon de 20 malades sains. Ces témoins

recrutés parmi le personnel hospitalier, les infirmières de l'Hôpital de BOULOGNE SUR MER, des étudiants en médecine étaient des non fumeurs ou petits fumeurs (moins de cinq cigarettes par jour), non tousseurs, non insuffisants respiratoires et non allergiques. Pour être sûr qu'ils n'étaient point allergiques, nous avons pratiqué des épreuves d'exploration respiratoire sous acétylcholine de manière à déceler toute allergie respiratoire.

L'âge moyen de ces témoins est de 25,7 ans, les extrêmes étant de 20 à 30 ans. 75% soit 15 d'entre eux étaient des citadins, 25% des ruraux.

Donc cette étude a porté sur :

- 33 malades allergiques aux pollens ;
- 30 témoins : 10 allergiques mais pas au pollen ;
20 non allergiques.

c) Méthode statistique

Chaque malade et témoin ayant eu l'ensemble des trois méthodes d'examen : test par voie cutanée, test de provocation par voie respiratoire et test de transformation lymphoblastique, nous devons en tenir compte dans l'analyse statistique ; en effet, les réponses ne sont plus indépendantes : si au premier examen effectué, l'individu répond positivement, la probabilité pour que la réponse soit positive, à un second examen est forcément plus élevée que pour une réponse négative.

Dans ce cas, on montre qu'il ne faut pas tenir compte des paires de réponses concordantes (++) ou (--) qui n'apportent rien à la question de savoir quel est le meilleur test. On examinera simplement si les effectifs observés à réponse divergente (+- ou --) sont compatibles avec l'hypothèse d'équivalence des tests pris deux par deux.

L'analyse statistique s'effectuera par le test du χ^2 pour séries

appariées (SCHWARTZ :48) que l'on écrit :

$$= \frac{(a - b)^2}{a + b}$$

où a et b représentent respectivement le nombre des réponses divergentes

$$a = +-$$

$$b = -+$$

La seule condition de validité du test étant que $\frac{a + b}{2} = 5$

Si ce n'est pas le cas on peut utiliser la correction de YATES :

$$X^2 = \frac{(a - b - 1)^2}{a + b}$$

Si l'utilisation du test du X^2 est valable sous cette forme, lorsqu'on doit comparer deux tests entre eux, on peut généraliser l'étude des séries appariées lorsqu'on compare plus de tests, et en particulier trois par la méthode du test Q de COCHRAN (SOKAL 49) dont l'analyse se fait au moyen du

$$Q = \frac{(t-1) (t \times TK^2 - TG)}{t \times TG - Bi^2}$$

Bi représente le nombre de réponses positives par rangées

TK représente le nombre de réponses positives par colonne

TG représente la somme des TK

t représente le nombre des tests étudiés.

B) Techniques utilisées

a) Test cutané

Les tests cutanés ont été effectués par injection intra-dermique dans le dos ou sur la face externe du bras des malades, de 0,1 millilitre d'une solution d'allergène (56).

Les extraits allergéniques sont dilués au 1/10000 dans un soluté physiologique phénolé.

La lecture du test est effectuée 20 minutes après l'injection.

Nous avons considéré comme positif un test provoquant un érythème et une papule. Nous n'avons pas tenu compte dans cette étude de l'importance ni de la taille des réactions observées.

Nous avons réalisé chez les 43 malades 430 tests cutanés pollen par pollen donc : chez les témoins nous en avons réalisé 40 : 20 avec un mélange n°1 composé des pollen d'armoise, de graminées, de plantain, de platane fournis par l'Institut PASTEUR, 20 avec un mélange n°2 composé des pollens de pissenlit, de marronnier, de peuplier, d'ortie, de marguerite, d'acacia et de tilleul fournis par les Laboratoires MERIEUX.

b) Test de provocation par voie respiratoire

Nous nous sommes limités au cours du travail à la mesure du V.E.M.S. après aérosol d'une solution d'allergène sans tenir compte de l'étude de la sensibilité bronchique après inhalation d'acétylcholine.

Ce test a été réalisé de la manière suivante : la solution d'allergène est introduite dans l'aérosoleur de GAUCHARD (5 disques, combinaison muni de l'embout buccal et branché directement sur le malade. Le compresseur de marque GAUTHIER qui est branché sur l'aérodoseur est alimenté à l'aide d'une bouteille d'air comprimé, le débit étant réglé à 15 litres par minute.

Après 5 minutes d'aérosol, le malade est immédiatement branché par l'intermédiaire d'un embout buccal muni d'une valve, sur le pulmo-test de GONANT qui permet l'inscription du V.E.M.S. sur un cylindre enregistreur muni de papier millimétré.

Dans ces conditions, la mesure de la quantité de substance inhalée a donné les résultats suivants : le débit de liquide à la sortie de l'aérosol est de 0,024 millilitre par litre d'air, ce qui correspond pour l'apport d'un aérosol dilué à 10^{-5} pendant cinq minutes à l'inhalation de 2,1 à 3,3 microgrammes de substance.

Nous avons considéré comme positif un test provoquant une chute d'au moins 10% du V.E.M.S. par rapport à un autre mesuré avant tout aérosol et servant de référence.

De façon pratique nous avons effectué des V.E.M.S. après différents aérosols à concentration croissante, de 10^{-5} à 10^{-2} jusqu'à obtenir une chute d'au moins 10% du V.E.M.S.

Nous avons utilisé pour la réalisation des épreuves de provocation deux mélanges (n°1 et n°2) dont la composition a été définie plus haut.

Pour chaque malade ou témoin, un seul mélange est étudié par cette méthode à chaque séance, les deux mélanges n'étant jamais étudiés dans la même journée.

Ainsi nous avons pratiqué 86 tests de provocation chez nos 43 malades et 40 chez nos témoins sains.

c) Test de transformation lymphoblastique

Les T.T.L. ont été effectués par le Laboratoire d'Hématologie immunitaire du Professeur HIRSCHSCHMIDT de la manière suivante : 40 millilitres de sang périphérique sont prélevés stérilement dans un Erlenmeyer de 250 cc. rempli de billes que l'on agite doucement pendant dix minutes environ pour défibriner.

Le surnageant limpide est additionné d'un quart de solution de sélatine à 5% dans du sérum physiologique. Les tubes ainsi préparés sont laissés au bain marie à 37° pendant une demi-heure.

Après une numération de leucocytes dans le culot, on ajoute du milieu de culture de manière à obtenir une concentration d'environ 1000 éléments par millimètre-cube.

Le milieu de culture, préparé à chaque manipulation, est composé de 7 volumes de milieu deEAGLE, fourni par l'Institut PASTEUR et de 3 volumes de sérum de veau ou de poulain.

On répartit ensuite le mélange culot-milieu de culture à raison de 3 millilitres par tube à essais. On ajoute ensuite des antibiotiques, Pénicilline et Streptomycine, de manière à obtenir une concentration de 200 unités de Pénicilline et de 50 gammas de Streptomycine par millilitre.

Dans certains tubes le mélange est additionné de phytohémostatique; dans d'autres on ajoute les antigènes solubles pour lesquels une sensibilité est soupçonnée; enfin, certains tubes restent tels quels de manière à servir de témoins.

Les tubes sont ensuite placés à l'étuve à 37°, inclinés pendant 4 jours puis centrifugés. Le culot est ensuite étalé et coloré au MAY-GRUNWALD-GIEMSA.

Tout au long de la manipulation, un certain nombre de précautions doivent être prises; le prélèvement de sang, la séparation des lymphocytes, la mise en culture doivent être pratiqués dans des conditions de stérilité très rigoureuses sous peine de contamination microbienne qui lyse les lymphocytes. D'autre part, le matériel de verre ou de pyrex résistant doit être stérile et indemne de toute trace de détergent ou de produit de lavage.

Un certain nombre de T.T.L ont été effectués sans adjonction d'antibiotiques, ce qui évite une manipulation supplémentaire, donne une source de souillure, ainsi qu'une cause d'erreur dans la mesure du T.T.L.

sujets étudiés sont peut être sensibilisés par la Pénicilline ou la Streptomycine.

Madame le Docteur FAILLE, hématologiste qui a interprété les T.T.L n'était au courant ni des circonstances cliniques, ni des résultats des tests cutanés et respiratoires.

Nous avons considéré de façon arbitraire comme positifs les tests donnant un pourcentage de transformation supérieur à 5% quelque soit le pourcentage de transformation sous phytohémagglutinine.

40 T.T.L ont été réalisés chez les 20 témoins : 20 avec le mélange n°1, 20 avec le mélange n°2.

130 T.T.L ont été réalisés chez les 43 malades, pollen par pollen.

A) VALEUR ET INTERPRETATION DE LA CLINIQUE

/ Nous avons pu établir cliniquement le diagnostic de pollinose dans 8 cas sur 33, le diagnostic clinique reposant rappelons-le, sur la présence d'un asthme, d'un coryza, d'une trachéite ou d'équivalents respiratoires.

Dans 7 cas sur 8, nous retrouvons un asthme associé à un coryza et à des équivalents respiratoires du type larmoiement ; dans 1 cas, la symptomatologie se résumait à une trachéite spasmodique.

Malgré plus que la valeur de la symptomatologie, c'est la saison d'apparition ou de recrudescence des signes qui nous a fait porter le diagnostic d'allergie pollinique : en effet, dans tous les cas les sujets allergiques souffraient de leur mal soit au printemps et en mai plus particulièrement pour 4 d'entre eux, et en septembre pour 3 d'entre eux ; le dernier en souffrait en mai et septembre.

Ceci correspond au maximum de pollinisation dans notre région comme l'ont montré DEHAY (15) et PETY (43).

Nous n'avons pas retrouvé dans nos 8 cas de pollinose une nette prédominance de l'habitat citadin sur l'habitat rural comme MONCHEAU (36) ; en effet, il y a une égale répartition des habitats dans notre étude ; ceci tient sans doute au fait de la répartition de l'habitat dans notre zone plutôt rurale, mais surtout au petit nombre de cas.

Par contre, comme BLANCHETIER (3) nous trouvons une nette prédominance des crises à l'extérieur (5 cas sur 8) (les 3 autres étaient indifférents).

Dans les 25 autres cas de pollinose, les diagnostics n'auraient pu être faits directement par la clinique ; en effet, le diagnostic d'allergie avait été retenu, mais nous avions pensé avant tout à une allergie autre que pollinique du type allergie à la poussière et ce n'est que secondairement vu l'échec ou l'amélioration que partielle

de la thérapeutique désensibilisante spécifique que nous avons pu dégager le caractère saisonnier de l'allergie et d'envisager alors le diagnostic de pollinose et d'entreprendre de pratiquer les tests nécessaires.

Dans 24 cas, il existait un asthme, associé dans 18 cas à un coryza et dans 4 à des équivalents respiratoires.

Dans le 25ème cas, c'était une trachéite spasmodique isolée.

Dans 5 cas les crises avaient lieu le printemps et l'été, dans 7 cas l'été, dans 1 cas l'hiver et dans 12 cas les crises étaient per-annuelles avec recrudescence soit au printemps, soit en été.

60% habitaient en ville (15 cas), 40% à la campagne (10 cas).

15 malades voyaient leur crise se déclencher ou s'exacerber à l'extérieur, 8 étaient indifférents et 2 se plaignaient plus à l'intérieur.

En conclusion, cliniquement, plus que la symptomatologie ce sont le caractère saisonnier et l'évolution qui nous ont permis de porter le diagnostic d'allergie aux pollens.

B) VALEUR ET INTERPRETATION DES TESTS

1) Chez les malades porteurs d'une pollinose

a) Réponses aux trois tests envisagés comparativement

T.C	V.E.M.S	T.T.L	Bi	Bi ²
+	-	+	2	4
+	+	+	3	9
+	-	+	2	4
+	+	+	2	4
+	+	+	3	9
+	+	-	2	4
+	-	+	2	4
+	-	+	2	4
+	+	+	3	9
+	-	+	2	4
+	-	+	2	4
+	-	+	1	1
+	+	-	2	4
+	-	-	1	1
+	+	+	2	4
+	+	-	2	4
+	-	+	1	1
+	-	+	2	4
+	-	+	2	4
+	-	+	2	4
+	+	+	3	9
+	-	-	1	1
+	-	+	2	4
+	-	+	2	4
+	-	-	1	1
+	-	+	2	4
+	+	+	3	9
+	-	+	2	4
+	+	+	3	9
+	-	-	1	1
+	-	+	2	4
+	-	+	1	1
+	-	-	1	1
+	-	-	1	1
28	11	24	$\sum Bi^2$	= 135
784	121	576	$\sum TK^2$	= 1481

le test Q de COCHRAN nous donne :

$$Q = \frac{(3-1) (3 \times 1481 - 3969)}{5 \times 63 - 135} = 17,5$$

Le Q est hautement significatif, c'est-à-dire qu'il existe des différences entre les 3 tests.

b) Réponses aux test envisagés deux par deux

Dans les trois tableaux suivants, nous allons utiliser le test du pour séries appariées.

TABLÉAU I : Etude comparative du test cutané et du V.E.M.S.

	-	+
+	2	19
-	2	17
	4	36

$$\chi^2 = \frac{(19 - 2)^2}{19 + 2} = 13,7$$

Ce test est hautement significatif, donc il existe une différence de valeur entre les deux tests, le test cutané donnant plus de réponses positives.

TABLÉAU II : Etude comparative du test cutané et du T.T.L

	-	+
+	5	19
-	5	33
	10	52

$$\chi^2 = \frac{(19 - 5)^2}{19 + 5} = 10,4$$

Ce test n'est pas significatif, c'est-à-dire qu'il n'existe pas de différence dans la valeur des tests considérés.

Tableau III : Etude comparative du T.T.L et du V.E.M.S

		T.T.L			
		-	+	-	+
V.E.M.S	-	: 6	: 16	: 22	:
	:	:	:	:	:
	+	: 3	: 8	: 11	:
	:	:	:	:	:
		: 9	: 24	: 33	:

$$x^2 = \frac{(16-3)^2}{16+3} = 8,9$$

Ce test est hautement significatif, donc il existe une différence de valeur entre les deux tests, le T.T.L donnant plus de réponses positives

2) Chez les 10 malades allergiques non porteurs de pollinos

a) Réponses aux trois tests envisagés comparativement

	T.C	V.E.M.S	T.T.L		
n°1	-	-	+	1	1
2	-	-	+	1	1
3	-	+	+	2	4
4	-	+	+	2	4
5	+	-	-	1	1
6	-	-	-	0	
7	-	-	-	0	
8	+	-	-	1	1
9	-	-	+		
10	+	-	+	2	4
TK	3	2	6	$\sum ki^2 = 16$	
TK ²	9	4	36	$\sum TK^2 = 40$	

On applique la formule Q de Cochran :

$$Q = \frac{(3-1) (3 \times 49 - 121)}{3 \times 11 - 16} = 3,0$$

Ce test n'est pas significatif, donc il n'y a pas de différence entre les trois méthodes d'exploration.

L'étude comparative, plus précise, des trois tests pris deux par deux à l'aide du corrigé de YATES n'a pas été reproduite, étant donné que les X^2 calculés confirment évidemment le test Q ci-dessus et qu'ils sont tous non significatifs.

3) Chez les 20 témoins sains

a) Réponses aux trois tests envisagés comparativement

	T.C	V.E.M.S	T.T.L	Bi	Bi ²
n°1	- -	- -	- -	0	0
2	- -	- -	- -	0	0
3	+ +	- -	- -	1	1
4	- -	- -	- -	0	0
5	+ -	- -	- -	1	1
6	- -	- -	- -	0	0
7	- -	- -	- -	0	0
8	- -	- -	+ -	1	1
9	+ -	- -	- -	1	1
10	- -	- -	- -	0	0
11	- -	- -	- -	0	0
12	- -	- -	- -	0	0
13	- -	- -	- -	0	0
14	- -	- -	- -	0	0
15	- -	- -	- -	0	0
16	- -	- -	- -	0	0
17	- -	- -	- -	0	0
18	- -	- -	- -	0	0
19	+ -	- -	- -	0	0
20	- -	- -	- +	1	1

TK	3	0	2	$\sum Bi^2 = 25$
TK ²	9	0	4	$\sum TK^2 = 13$

$TG_2 \equiv 5$
 $TG \equiv 25$

$$Q = \frac{(3-1) (3 \times 13 - 25)}{3 \times 5 - 5} = 2,9$$

Le test n'est pas significatif, c'est-à-dire qu'il n'existe pas de différence de valeur entre les 3 méthodes d'explorations. Bien entendu dans ce cas non plus nous n'avons pas entrepris d'étude comparative plus précise des tests pris deux par deux, les X² calculés à l'aide du X² corrigé de YATES confirment le test Q ci-dessus, c'est-à-dire qu'ils sont non significatifs.

En conclusion, sur la vue de l'étude statistique il nous apparaît que le Test cutané et le T.T.L donnent plus de réponses positives que le test

de provocation par voie respiratoire et sont donc plus sensibles, que le test cutané et le T.T.L sont des examens sensiblement d'égale valeur, le test du X^2 n'étant pas significatif.

QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION

Les auteurs actuels comme MELON(35), GIRARD (20), PAULI (39) considèrent sans exception que le test de provocation par voie respiratoire est l'examen de référence en matière d'allergologie respiratoire, étant plus spécifique que le test cutané.

L'avènement du test de transformation lymphoblastique et son application dans toutes les maladies où un processus immunologique est en cause, est susceptible, non de modifier ce jugement, mais de le compléter.

Cependant, avant de pouvoir juger de la valeur de ce test dans le cadre de notre travail, un certain nombre de limites à notre étude sont à discuter.

A) DISCUSSION SUR LA METHODOLOGIE UTILISEE

1) Discussion sur la sélection des dossiers.

Bien que nous ayons voulu être rigoureux au cours de cette étude, et qu'un nombre peu important de dossiers ait été utilisé, il nous a été difficile d'éviter un certain nombre d'écueils tenant au principe même de la méthodologie utilisée.

Le premier reproche que l'on pourrait nous faire est le nombre relativement peu important de dossiers examinés.

Deuxièmement, en ce qui concerne l'étude de la spécificité des tests, compte tenu de l'évolution capricieuse de la maladie asthmatique et du grand nombre de facteurs concomittents retrouvés à son origine, il nous est difficile d'affirmer de manière certaine, bien que nous ayons pris un recul de 2 ans, qu'il s'agit chez nos 33 malades d'une allergie absolue aux pollens.

De même, les effets de la thérapeutique peuvent être sujets à critique. Il est bien évident qu'un malade ayant des manifestations cliniques

et amélioré par le traitement, est soumis, au cours de son évolution à l'action d'un grand nombre de facteurs en particulier infectieux et psychologique. Ce dernier facteur intervient pour une part importante dans la mesure où, pour son traitement désensibilisant, le malade est revu régulièrement dans le service de consultation où il a la possibilité de s'entretenir régulièrement avec un médecin, (30).

Il nous est également difficile d'affirmer que les tests ont été effectués après arrêt de toute thérapeutique et en particulier des corticoïdes.

A notre décharge, nous avons sélectionné deux groupes témoins, un groupe de témoins allergiques et un groupe de témoins sains, ce qui nous a permis d'effectuer une étude comparative des résultats des tests.

2) Discussion sur les techniques utilisées

a) Test cutané

En ce qui concerne les tests cutanés, outre la part subjective liée à la personne effectuant la lecture des tests, nous n'avons pas tenu compte des réactions semi-retardées ni de l'importance de l'érythème et de la papule, n'ayant défini qu'un premier seuil de positivité.

Par ailleurs, nous n'avons pas jugé la sensibilité cutanée de chaque malade par comparaison au test à l'histamine.

A notre décharge, il faut cependant souligner qu'une seule personne a effectué la lecture des tests pratiqués dans le cadre de notre étude et que le critère de positivité a toujours été le même.

Il est à noter également, que nous n'avons tenu compte au cours de ce travail, que des réactions immédiates, aussi bien pour le test cutané que pour le test par voie respiratoire.

b) Test par voie respiratoire

La technique que nous avons utilisée pour les tests de provocation par voie respiratoire, si elle a l'avantage d'avoir toujours été identique

tout au long de cette étude, elle n'en reste pas moins grossière.

Il ne s'agit pas en effet d'une technique quantitative strictement dans la mesure où les aérosols d'allergènes n'ont pas été dilués dans une cloche spirométrique avant d'être inhalés par le malade.

De plus nous avons utilisé des mélanges de pneumallergènes tout au moins pour les témoins.

Bien que nous ayons employé l'aérodoseur de GAUGHART, nous avons pu connaître d'après les mesures effectuées avec de l'eau et de l'acétylcholine, le pouvoir dispersant exact de notre appareillage ainsi que la quantité de substance inhalée par le malade à chaque aérosol. Il n'a pu en être de même en ce qui concerne les allergènes étant donné qu'ils proviennent de deux sources différentes (Institut PASTEUR et Laboratoires MERIEUX) et que leur poids moléculaire n'est pas connu.

Pour toutes ces raisons, nous n'avons pas comparé les réponses des tests respiratoires aux pneumallergènes aux réponses sous acétylcholine et le degré d'allergie pulmonaire défini par TIPPENBAU n'a pu être calculé.

Nous n'avons pas fait non plus la parallèle entre la positivité de la réponse et les concentrations croissantes utilisées pour les aérosols alors que les tests cutanés ont toujours été faits à la même dilution.

Nous avons donc voulu faire une étude qualitative, tant pour le test respiratoire que pour le test cutané qui lui non plus n'a pas été rapporté à l'histamine.

Nous n'avons pas envisagé chez nos malades le problème des récepteurs bronchiques en faisant des tests avec différentes substances adrénergiques alors que bien des auteurs en ont démontré l'importance et en particulier HARICHEAUX (24) chez le cobaye et en clinique humaine.

De même nous n'avons pas fait inhaler à nos malades des liquides témoins contenant des particules de taille connue. Or le facteur irritant lié à certains liquides n'est pas négligeable : DURON (17).

Par ailleurs, le critère de positivité choisi, qui est la provocation d'une diminution d'au moins 10% du V.E.M.S n'est pas admis par tous (LE BEL (33)). Mais compte tenu de la technique que nous avons utilisée, ce chiffre paraît devoir être suffisant pour permettre d'éliminer des erreurs par excès dues aux facteurs irritatifs bronchiques.

c) Test de transformation lymphoblastique

De même que pour les tests respiratoires nous n'avons pas comparé les résultats à ceux donnés dans l'inhalation d'acétylcholine, pour le test de transformation lymphoblastique, nous n'avons pas comparé les pourcentages de transformation à ceux donnés par la phytohéماغglutinine et qui varient suivant chaque individu.

Nous n'avons pas non plus envisagé l'aspect quantitatif du T.T.L : il existe cependant un pourcentage de transformation souvent élevé (50%) considéré comme critère de positivité. Ceci reste un point obscur car in vitro seule une partie des lymphocytes sont sensibilisés et capables de réagir à un antigène donné. Il semble donc qu'il existerait, in vitro, un facteur augmentant le nombre des cellules spécifiquement stimulées : MESSERSCHMIDT.

3) Discussion sur l'appréciation statistique des résultats

Au cours de cette étude, nous avons voulu juger de la valeur des tests en allergologie respiratoire, en particulier du T.T.L, en comparant ses réponses données à celles données par les autres tests habituellement utilisés, le test cutané et le test de provocation par voie respiratoire. Dans ces conditions, nous avons été obligés de ne pas tenir compte des paires de réponses concordantes et donc c'est sur les réponses discordantes que nous avons jugé statistiquement le T.T.L. Pour se faire, nous avons dû utiliser non le test du χ^2 , mais le test du χ^2 des séries appariées.

B) DISCUSSION D'ORDRE THEORIQUE SUR LA VALEUR DES RESULTATS

Nous examinerons dans ce paragraphe, nos résultats en comparaison avec ceux donnés par les autres auteurs.

La méthodologie que nous avons utilisée diffère de celle des autres travaux aussi bien sur les techniques utilisées que sur le choix du protocole. En effet, la plupart des travaux portant sur les tests utilisés en allergologie respiratoire sont axés essentiellement sur un examen qui ensuite est éventuellement comparé aux autres, mais jamais dans le cadre d'une étude statistique. Malgré les limites des techniques que nous avons utilisées nous retrouvons en ce qui concerne l'étude comparative du test cutané et du test de provocation par voie respiratoire, les mêmes résultats que BOUFF (5) élève de SADOUL, DUCHAINE (16) et BLAMOUTIER (4), c'est à dire que les tests cutanés utilisés dans les allergies respiratoires du type réaginique donnent plus de réponses positives que les tests par aérosols, mais sont moins spécifiques. Notre étude statistique du test cutané comparé au V.E.M.S donne toujours des différences significatives, le test cutané étant plus souvent positif donc plus sensible ; mais également moins spécifique puisqu'il donne plus de faux positifs parmi les témoins.

Par contre, notre étude comparative, du test cutané et du T.T.L diffère sensiblement de celles effectuées par les autres auteurs.

En effet, KY et AMACHE (32) trouvent que dans les allergies microbiennes, alimentaires et médicamenteuses, le T.T.L est plus sensible que le test cutané qui se révèle souvent faussement négatif, alors que dans notre étude, le test cutané chez les malades polliniques est en défaut 5 fois sur 33 et le T.T.L 9 fois sur 33.

KOCHMANN (29) qui a étudié le T.T.L dans l'hypersensibilité retardée et l'intolérance médicamenteuse trouve une concordance quasi parfaite avec le test cutané. Le pourcentage de concordance que nous retrouvons entre ces deux tests est beaucoup moins important, de l'ordre de 57%.

Cependant, et en se référant à la classification des maladies allergiques de GELL et COOMBS (19) généralement admise, il est difficile de comparer notre travail et celui des auteurs précédemment cités, du fait que le T.T.L est utilisé dans des types de réactions différentes.

L'allergie respiratoire pollinique correspond à une allergie réactionnelle donc au type I alors que les allergies semi-retardées et microbiennes étudiées par les autres auteurs correspondent aux type III et IV.

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'étude comparative des 3 tests en allergologie respiratoire et en particulier dans les pollinoses, sinon une étude de PETRUNOV (42) qui montre que le T.T.L est un examen de confiance dans le diagnostic des pollinoses, comparable aux tests cutanés : 67% de T.T.L positifs contre 100% de tests cutanés positifs dans un lot de 27 malades : 6,7% de faux positifs dans un lot de 15 témoins contre 0 % de test cutané faussement positif.

(45) Pour ROMAGNANI, le T.T.L dans l'allergie aux pollens n'a aucune valeur, car les extraits polliniques induisent par leur impureté trop de sources d'erreurs.

C) DISCUSSION D'ORDRE PRATIQUE SUR L'INTERET DU T.T.L DANS LES POLLINOSES

Pratiquement, il ressort de cette étude qu'en l'absence du T.T.L à partir des notions cliniques et en utilisant le test cutané et le test de provocation par voie respiratoire, nous serions arrivés au même résultat ce qui revient à dire que le test de transformation lymphoblastique n'a jamais été indispensable au diagnostic.

Mais il est quand même à remarquer que parmi nos 33 allergiques aux pollens en pratiquant les trois tests simultanément, nous n'avons jamais les trois test négatifs à la fois, que dans trois cas le test

cutané et l'épreuve de provocation par voie respiratoire étaient négatifs alors que le T.T.L était positif.

Mais en raison de certaines limites des autres tests le T.T.L est susceptible de tenir une place dans la gamme des autres examens complémentaires.

Le test cutané, s'il est facilement praticable sur le plan technique, oblige le malade à subir un nombre de piqûres intra-dermiques assez élevé.

Quant aux tests par voie respiratoire non seulement ils nécessitent une technique rigoureuse, mais ils ne peuvent tester qu'un pollen à la fois. Le malade doit donc pouvoir se libérer et revenir dans le centre de Consultations, pour une durée minimum d'une heure à chaque séance, et ceci autant de fois qu'il y a de pollens à tester.

Le test de transformation lymphoblastique, quant à lui, n'a pas tous ces désagréments pour le malade dans la mesure où une seule prise de sang permet l'étude de plusieurs allergènes à la fois. Les limites de ce test sont essentiellement d'ordre technologique et sont fonction des possibilités du laboratoire d'Hématologie et Immunologie.

Par conséquent, pour le malade, il est important, de manière à éviter la pratique de trop nombreux tests par voie respiratoire, de pouvoir effectuer un choix entre le T.T.L et le V.E.M.S quand il y a une discordance entre la clinique et le test cutané ou quand l'évolution sous thérapeutique désensibilisante ne donne pas une entière disparition des manifestations cliniques.

A ce sujet, les résultats de notre étude nous montre que le V.E.M.S aurait pu être évité 16 fois sur 33 dans la mesure où le test de transformation lymphoblastique donnait une réponse positive. Par contre 5 fois sur 33 il s'est révélé être indispensable, soit que le test cutané soit que le T.T.L étaient négatifs.

Dans ces conditions, nous voyons l'importance que peut occuper le test de transformation lymphoblastique parmi les autres examens complémentaires, dans la mesure où il permet d'éviter la pratique de tests de provocation par voie respiratoire.

A la lumière de nos résultats il apparaît que le test cutané doit toujours être effectué en premier lieu étant donné qu'il demeure le plus sensible, que le test de transformation lymphoblastique doit être effectué en second lieu à chaque fois que le test cutané est positif pour mieux s'assurer de la spécificité.

Par contre, si le test cutané est négatif, le T.T.L n'a pas de valeur diagnostique, et le test de provocation par voie respiratoire prend tout son intérêt.

CONCLUSION

Si nous disposons de nombreuses possibilités de diagnostic en matière d'immunologie et d'allergologie, tous ces examens doivent être employés de façon assez critique avant d'en référer à des considérations d'ordre clinique et thérapeutique.

Jusqu'à présent, dans les pollinoses en pratique courante, on avait recours, essentiellement aux tests cutanés et dans les cas plus difficiles aux tests de provocation par voie respiratoire qui sont des épreuves astreignantes pour le patient puisqu'ils l'obligent à se présenter à la consultation un nombre important de fois et qu'ils ne sont pas dénués de tout risque.

Dans notre travail, il nous est apparu qu'un test comme le test de transformation lymphoblastique pouvait rendre de grands services ; c'est ainsi qu'il nous aurait permis dans notre échantillon de 33 sujets polliniques d'affirmer dans 5 cas où le test cutané était en défaut une allergie pollinique sans avoir recours aux tests de provocation par voie respiratoire.

A partir de l'étude de 33 sujets porteurs d'une allergie pollinique confirmée et de 2 groupes de référence, l'un comprenant 20 témoins sains non allergiques en aucun cas, l'autre comprenant 10 sujets porteurs d'une allergie autre que pollinique (en particulier à la poussière de maison), après avoir réalisé 430 tests cutanés, 430 tests de transformation lymphoblastique et 146 tests de provocation par voie respiratoire, nous avons pu dégager les conclusions suivantes :

1) Le test cutané est de tous les examens biologiques à but diagnostique certainement celui qui est le plus sensible, mais aussi le moins spécifique : 28 tests cutanés positifs chez nos 33 polliniques, 3 faux positifs parmi les 20 témoins sains. 3 faux positifs parmi les 10 sujets allergiques

2) Le test de provocation par voie respiratoire semble demeurer ici comme dans les autres manifestations d'allergie respiratoire, le test le plus spécifique, mais le moins sensible: 11 tests positifs chez nos 33 polliniques, AUCUN faux positif parmi les 20 témoins sains, 2 faux positifs parmi les 10 sujets allergiques.

3) Le test de transformation lymphoblastique est certainement moins sensible que le test cutané, plus sensible que le test de provocation par voie respiratoire, mais sa spécificité bien que moins bonne que la spécificité du test de provocation par voie respiratoire reste comparable à celle du test cutané. Chez nos 33 malades polliniques, 24 tests positifs dont 5 positifs alors que les tests cutanés étaient tous négatifs et que 3 tests de provocation par voie respiratoire étaient également négatifs, 2 faux positifs parmi les 20 témoins, 6 faux positifs parmi les 10 sujets allergiques.

L'étude simultanée entre les 3 méthodes d'investigation, test cutané, test de provocation par voie respiratoire, test de transformation lymphoblastique dans le cadre des allergies polliniques nous a permis de situer le test de transformation lymphoblastique comme un examen à pratiquer après le test cutané pour mieux s'assurer de la spécificité, mais avant le test de provocation par voie respiratoire qui doit être réservé aux difficultés diagnostiques.

Le test de transformation lymphoblastique trouve donc sa place dans la gamme des tests à effectuer dans la mesure surtout où il permet d'éviter un grand nombre de tests par voie respiratoire.

Cependant sur le plan technique, le test de transformation lymphoblastique nécessite un personnel entraîné et qualifié; il reste un examen spécialisé qui ne saurait être pratiqué par tous les laboratoires.

B I B L I O G R A P H I E

1- BERMAN B.

Clinical manifestations of Hay-Fever

Ann. Allergie, 22, 1964, 594-597

2- BLACKAY C.H

Experimental researches on the causes and nature of catarrhus
aestivus

LONDON, Baillière, Tindall and Cox, 1873

3- BLAMOUTIER P. et J.

La pollinose. Etude clinique et thérapeutique

MAROC méd., nov., 1966 ; 45, n°496, 697-700

4- BLAMOUTIER J., DENIMAL C., GOULETQUER J., KOLLUTSCH M., et MOT J.C.

Asthme bronchique printanier et pollinose

Rev. franç. d'allergie, 8ème année, oct.déc. 1968, 238-249

5- BOUF

Les tests de provocation dans l'asthme

Thèse méd. NANCY, 1961

6- BROCHIER J.

In vitro stimulation or inhibition of lymphocytes activation by antilym-
phocyte sérum.

Transplant. proc., 1971, 3, 788-792

7- BUSY-DERYNCK M.F.

Point de vue actuel sur le T.T.L à propos de 275 cas de malades
allergiques. Etude clinique et statistique.

Thèse méd. PARIS, 1972

8- CHARPIN J., AUBERT J., CHARPIN H.

L'allergie pollinique en France

Folia aller., 1960, 7, 243.

- 9- CHARPIN J., AUBERT J., CHARPIN H.
La pollinose : monographie sur l'allergie
PARIS, l'expansion édit., 1962
- 10- CHARPIN J. et AUBERT J.
Allergie respiratoire pollinique
Rev. méd. pratique, 1959
- 11- CITRON K.M, KLONDAW F, et SINCLAIR J.D.
Inhalation tests of bronchial hypersensitivity in pollen asthma.
Thorax, 1958, 13, 219
- 12- COLLEDAHL H.
A study of provocation tests on patients with bronchial asthma.
The reliability of provocation test performed under different
conditions.
Acta allerg., 5. 133-142, 1952
- 13- CORNILLON J.
Les manifestations respiratoires d'origine pollinique dans la région
lyonnaise.
Thèse méd. LYON, 1964
- 14- DEBELIC M.
Le diagnostic allergologique dans l'asthme bronchique. Signification
et limites des tests cutanés et des tests de provocation.
Médecine et Hygiène. 1972, 30, 1009, 679-680
- 15- DEHAY C et coll
Pollinosis in the north of France. Régional botanical surveys.
LILLE méd., II, Apr. 1966, 455-461
- 16- DUCHAINE J. et SPAPEN R.
L'allergie respiratoire au pollen des composées en Europe étudiée par
les épreuves de provocation.
Int. arch. allerg., 1961, 18, 121-130
- 17- DURON B., HUMBERT J., PARREL L. et LAVAC P.
Etude spiégraphique comparative des crises d'asthme spontanées et
artificiellement provoquées.
J. franç.méd.Chir.thor., 1968, 22; 5-24

- 18- FAILLE N., GENTIT F., LEVI-VALENSI P., MESSERSCHMITT J.
Le test de transformation lymphoblastique
Picardie méd., 1971, 8, 319-322
- 19- GELL P.G.H. et COOMBS R.R.A
Clinical aspects of immunology
Blackwell scientific publication, OXFORD, 1968
- 20- GIRARD J.F, HORVAT M.D.L, DIDISHEIM M.D et J.C
Inhalation tests as a routine diagnostic procedure on allergie asthma
Annal of allergy, 596-602, vol 31, déc. 1973,
- 21- HALPERN B.N, KY N.T, LAGRUE G., LANGLOIS C.
La transformation lymphoblastique in vitro des lymphocytes sanguins
appliquée à l'étude de l'allergie microbienne.
Press.méd., 1966, 74, 1119-1122
- 22- HALPERN B.N, KY N.T., AMACHE N., LAGRUE G., et HAZARD J.
Diagnostic de l'allergie médicamenteuse "in vitro" par l'utilisation
du T.T.L
Press. méd., 1967, 75, 461-465
- 23- HALPERN B.N., et LEVY C.
Allergie et immunologie, II, 1972, 85-87
- 24- HARICHAUX P., DELMAIRE M., SERGHERAERT G., BAUDOUIN J, DEZILLE G.
et MOLINE F.
Les récepteurs adrénergiques et Extension à la musculature bronchique.
Ann.méd.REIMS, 1968, 5, 343-355
- 25- HIRSCHORN, R., BACH F., KOLODNEY R.L., FIRSCHEIN I.C., et HASHEM N.
Immune response and mitosis of human peripheral blood lymphocytes
in vitro
Science, 1963, 142, 1185-1187
- 26- HOERNI M.B.
Le test de transformation lymphoblastique
BORDEAUX méd., 1971, 4, 981-994
- 27- HUNGERFORD D.A., DONNELLY A.F., NOWELL P.C., BECK S.
The chromosome constitution of a human phenotypic intersect.
Amér.J.Human. genet., 1959, II, 215-235

28- KINGERY F.A.

The lymphocyte transformation test in allergy contact dermatosis.
Southern méd.J., 1969, 62, 1204-1206

29- KOCHMAN S., CHARREIRE J., DOCO et DUBOIS DE MONTREYNAUD J.M.

Intérêt du T.T.L. dans le diagnostic de l'hypersensibilité retardée
et tolérance médicamenteuse
Press. méd., 1969, 77, (52), 1964

30- KOURISLKY R.

Psychophysiologie de l'allergie
Rev. méd.psycho-somat., 1965, 7, 229

31- KRESSMANN M.

La pollinose a Ambrosia à propos de 108 cas dans la région lyonnaise.
Thèse méd. LYON, 1968

32- KY N.T. et AMACHE N.

Diagnostic "in vitro" des maladies allergiques par le test de transformation lymphoblastique.
Concours méd., 1969, 91, 47, 8666

33- LEBEL E.

Intérêt des tests de provocation ventilatoire dans le diagnostic
de l'asthme allergique.
Thèse méd., PARIS, 1970

34- MAIER A., ORION B., DEVILLER C.H. (Saverne)

Confrontation des tests cutanés et des tests de provocation chez
les 200 asthmatiques.
Rev. franç. d'allergologie, 1970, 10, (3), 221-232

35- MELON J., MARCELLE R., PETIT J.M., LECOMTE J.

Corrélation entre les tests cutanés et les tests de provocation
bronchique chez l'asthmatique.
Int.arch.allergy, 25, 271-278, 1964

36- MONCHEAU L., BEAUCHANT G., BESSON C. et DAJEAN J.

L'asthme chez l'agriculteur.
Rev. franç. d'allergie, 1969, 9, (1), 49-54

- 37- OSGOOD E. et KRIPPAEHNE M.L.
Tissue culture method.
Exp. cell. res., 1955, 9, 116
- 38- PASTEUR VALLERY RADOT, WOLFROMM R., CHARPIN J., HALPERN B.N.
Maladies allergiques
Flammarion, PARIS, 1963
- 39- PAULI G., BESSOT J.C, GUIARD G., MOREAU G., AVANGO-FONTAINE A. et
OUDET P.
Etude clinique, ventilatoire et immunologique de l'asthme allergique à
la poussière de maison et aux pollens.
Rev. franç.d'allergol., 1969, 9, (1), 72-75
- 40- PAUTRIZEL R. et CABANIEU G.
L'allergie dans l'asthme
Expansion scient.franç., PARIS, 1958
- 41- PETITJEAN R., PHAM Q.T., SADOUL P.
Tests d'inhalation aux pneumallergènes dans l'asthme allergique.
Ann.méd.NANCY, 1964, 3, 817-819
- 42- PETRUNOV B. et KONSTANTINOVA
Application of the lymphocyte transformation test (L.T.T.) to the
diagnosis of pollen allergy.
Acta allergologica, 1972, 27, 229-235
- 43- PETY B.
Les pollinoses dans le nord de la France ; étude clinique chez
l'enfant et enquête pollinique régionale.
Thèse méd., LILLE, 1965
- 44- RIGAS D.A. et OSGOOD E.
Purification and properties of the phytohemagglutinin of Phaseolus
vulgaris.
J.biol.chemi., 1955, 212, 607-615
- 45- ROMAGNANI S., BILIOTTI G., PASSALEVA A. et RICCI M.
In vitro lymphocyte response to pollen extract constituents in grass
pollen sensitive individuals.
Int.arch. allergy, 44:40-50, 1973

- 46- SADOUL P., LAMY P., SAUNIER C., MARTIN M.T., BOUF G.
Test de provocation chez l'asthmatique
Bull.soc.méd. NANCY, 1961, 22, 11
- 47- SARKANY I.
Lymphocyte transformation in drug hypersensitivity
Lancet, 1967, 8, 743
- 48- SCHWARTZ D.
Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes.
PARIS, Flammarion, 1963
- 49- SOKAL R.R, et ROHLF F.J.
Biométry.
SAN FRANCISCO, Freeman W.H. and co, 1969
- 50- TEN CATE H.J.
Onderzoek Bij Astmapatienten Naar Overgevoeligheid Voor Verstoven
Aller geenextracten
Thèse méd. GRONINGEN, 1954, Vitgevig Excelsior, la HAYE, édit
- 51- TIFFENEAU R.
Examen pulmonaire de l'asthmatique. Déduction diagnostiques, pronostiques
et thérapeutiques.
PARIS, Masson, 1957
- 52- TOURAINE R. et CIBERT S.
A propos de manifestations respiratoires de l'allergie aux pollens
dans la région lyonnaise.
LYON méd., II, 1959, 99-109
- 53- TOURAINE R. et CORNILLON J.
Conduite à tenir devant une pollinose.
Sciences méd., 1972, 3, (4), 427-430
- 54- VANDENBROUCKE D.
Contribution à l'étude du test de transformation lymphoblastique
dans les allergies respiratoires du type réaginique.
Thèse méd., AMIENS, 1972

55- WOLFROMM R. et BERNARD J.G.

Valeur des tests de provocation en pratique allergologique.

PARIS, exp.scient., 1968, 187-200

56- WOLFROMM R. et LIACOPOULOS P.

Indications, techniques, et résultats des cuti-réactions et intra-dermo-réaction en allergie respiratoire.

Méd. et Lab., 7, 189, 1957

